

# Izvanbolničke pneumonije

## Community-Acquired Pneumonias

**LJILJANA BULAT KARDUM**

Zavod za pulmologiju Klinike za internu medicinu, KBC Rijeka, 51000 Rijeka, Tome Strižića 3

**SAŽETAK** Izvanbolnička je pneumonija česta, potencijalno teška bolest jer je uzrok znatnog morbiditeta i mortaliteta u odraslih. Godišnja incidencija pneumonija u općoj populaciji iznosi između 5 i 11 na 1000 osoba. Najčešći uzročnici prema publiciranim epidemiološkim studijama jesu *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, enterokoki i *Legionella pneumophila*. Za dijagnozu pneumonije potreban je novonastali infiltrat na rendgenskoj snimci prsnih organa uz tipičnu kliničku sliku. Mikrobiološka se evaluacija za ambulantno liječene bolesnike ne preporučuje. Empirijsko antibiotsko liječenje u tom slučaju gotovo je uvijek uspješno. U hospitaliziranih bolesnika, posebno kod teške pneumonije, mikrobiološka identifikacija uzročnika može pozitivno utjecati na terapijski pristup i ishod liječenja, stoga je indicirano učiniti hemokulturu, urinarni test na antigene legionele i pneumokoka te kulturu sputuma. Preporučuje se uzimanje dviju hemokultura, osobito u pacijenata sa specifičnim indikacijama kao što je liječenje u jedinici intenzivnog liječenja. Hemokulture uzete prije započetog antibiotskog liječenja pozitivne su u 7 do 16% slučajeva. Određivanje urinarnih antigena preporučuje se samo kod teške pneumonije. Unatoč mikrobiološkim testovima većina hospitaliziranih pacijenata ostaje bez etiološke dijagnoze i tretiraju se empirijski. Dva biomarkera, prokalcitonin (PCT) i C-reaktivni protein (CRP) mogu pomoći u razlučivanju bakterijskih od virusnih infekcija i u odluci o uvođenju ili obustavljanju antibiotika, a trajno visoki PCT govori u prilog lošoj prognozi. Nakon potvrde dijagnoze pneumonije potrebno je procijeniti težinu bolesti te donijeti odluku o potrebi za hospitalizacijom ili ambulantnim liječenjem. U tu se svrhu rabi više bodovnih skorova od kojih najčešće *Pneumonia Severity Index* (PSI) i CURB-65.

**KLJUČNE RIJEČI:** izvanbolničke pneumonije, radiološka snimka, hemokultura, test na urinarni antigen, kultura sputuma, biomarkeri

**SUMMARY** Community-acquired pneumonia (CAP) is a common and potentially serious disease as it is a cause of significant morbidity and mortality in adults. The annual incidence of pneumonia in the general population in adults is 5 to 11 cases per 1000 people. According to the published epidemiological studies the most common causes of CAP in Europe, Latin America and the US are *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococci* and *Legionella pneumophila*. A new infiltrate on chest X-ray with typical clinical symptoms and signs is required for the diagnosis of pneumonia. Microbiological evaluation is not recommended for outpatient treatment. Empirical antibiotic therapy almost always reveals successful clinical outcomes. In hospitalized patients, especially with severe pneumonia, microbiological identification of bacteria can positively affect the therapeutic approach and the outcome of treatment. Therefore, blood cultures, urinary antigen tests for *Legionella* and pneumococcus and sputum culture are indicated. It is recommended to take two blood cultures, especially in patients with specific indications, such as the Intensive Care Unit treatment. Blood cultures taken before starting the antibiotic treatment are positive in 7% to 16% of cases. *Legionella* and *S. pneumoniae* urinary antigen tests are recommended only in severe pneumonias. Despite microbiological tests, most hospitalized patients with CAP are without etiological diagnosis and are treated empirically. Two biomarkers, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) can help distinguish bacterial from viral infections. They can support a clinical decision on the initiation or discontinuation of antibiotic therapy. Persistently high PCT values suggest a poor prognosis. After confirming the diagnosis of pneumonia, it's necessary to assess the severity of the disease and make a decision about either hospitalization or outpatient treatment. For this purpose multiple scoring systems, such as *Pneumonia Severity Index* (PSI) and CURB-65, are used in everyday practice.

**KEY WORDS:** community-acquired pneumonia, chest X-ray, blood culture, urinary antigen test, sputum culture, biomarkers



### Uvod

Izvanbolnička pneumonija (engl. *Community-acquired pneumonia*, CAP) akutna je upala plućnog parenhima izazvana mikroorganizmima: bakterijama (tipičnim, atipičnim, aerobnim, anaerobnim), virusima, gljivama ili parazitima. Nastaje u domicilnim uvjetima u imunokompetentnih osoba i nije stečena u bolnici, u ustanovama dugoročne skrbi ili u drugim kontaktima sa zdravstvenim sustavom. U izvanbol-

ničku pneumoniju ubraja se i pneumonija koja nastaje u prvih 48 sati nakon prijma u bolnicu.

### Epidemiologija

Izvanbolnička je pneumonija česta i potencijalno teška bolest jer je uzrok znatnog morbiditeta i mortaliteta u odraslih. Godišnja incidencija pneumonija u općoj populaciji (CAP) u odraslih iznosi pet do 11 na 1000 osoba. U 2005. godini upala pluća u

kombinaciji s gripom bila je sedmi najčešći uzrok smrti u Kanadi i osmi najčešći uzrok smrti u SAD-u s više od 60.000 smrtnih slučajeva, dok je 2006. godine u SAD-u bilo oko 4,2 milijuna ambulantnih posjeta zbog pneumonije (1, 2). *Streptococcus pneumoniae* bio je najčešće identificirani patogen (2, 4). Procijenjeni godišnji gospodarski teret izvanbolničkih pneumonija u SAD-u prelazi 17 milijarda američkih dolara (6). Smrtnost je najviša u pacijenata s pneumonijom koja nalaže hospitalizaciju te iznosi do 23% (2). Mortalitet također može varirati pa u SAD-u i Kanadi iznosi 7,3%, u Europi 9,1%, a Latinskoj Americi 13,3% (3). Postoje sezonske varijacije s više slučajeva pneumonija tijekom zimskih mjeseci, a češće se javljaju u muškaraca i u Crnaca nego u Bijelaca. Stopa morbiditeta i mortaliteta povećava se s porastom dobi oboljelih (1). Etiologija CAP-a razlikuje se prema zemljopisnom području; međutim, *Streptococcus pneumoniae* najčešći je uzrok stečene bakterijske upale pluća u svim zajednicama u svijetu.

Tijekom 2015. godine objavljeni su rezultati studije EPIC (engl. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) provedene među odraslim stanovništvom SAD-a tijekom dvije i pol godine. Srednja životna dob ispitanika bila je 57 godina, 21% njih trebalo je prijam u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), a 2% ih je umrlo. Možda je najzanimljiviji nalaz studije dokaz uzročnika u samo 38% klinički i radiološki potvrđenih pneumonija unatoč intenzivnoj i detaljnoj dijagnostici. Uzročnici pneumonije u 23% slučajeva bili su jedan ili više virusa, u 11% bakterije, a gljive ili mikobakterije u 1% slučajeva. Najčešći uzročnici bili su: humani rinovirus u 9%, virus influence u 6% i *S. pneumoniae* u 5% oboljelih. Godišnja incidencija pneumonija bila je 24,8/10.000 odraslih, a najviša incidencija oboljelih bila je u osoba između 65 i 79 godina života (63/10.000 odraslih) i iznad 80. godine života (164,3/10.000). S obzirom na starenje stanovništva u Sjevernoj Americi, očekuje se da će se teret CAP-a povećavati (4).

## Etiologija

Najčešći uzročnici CAP-a u Europi, Latinskoj Americi i SAD-u prema publiciranim epidemiološkim studijama jesu *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, enterokoki i *Legionella pneumophila* (tablica 1.). U nekim dijelovima svijeta ekonomski faktori, kao što su malnutricija i incidencija HIV-a/AIDS-a, utječu na etiologiju CAP-a. Postoji korelacija između niskih prihoda po stanovniku i malnutricije, što jednako tako može utjecati i na stopu infekcije HIV-om i etiologiju pneumonije. Pneumonija je drugi ili treći uzrok smrti među 10 zemalja s visokom prevalencijom HIV-a/AIDS-a, od kojih je većina siromašna. Veće razlike u regijama svijeta postoje u zdravstvenom sustavu i lokalnim kriterijima za hospitalizaciju te dostupnosti antibiotika negoli u patogenim uzročnicima pneumonije. U područjima s visokom incidencijom tuberkuloze potrebno je tu dijagnozu razmotriti u bolesnika koji se prezentiraju pneumonijom.

TABLICA 1. Najčešći uzročnici izvanbolničkih pneumonija

Bakterije
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negativne: <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>E. coli</i>
Atipični uzročnici
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>Coxiella burnetii</i>
Virusi: <i>Influenza A i B</i> , <i>parainfluenza</i> , <i>adenovirusi</i> , <i>RSV</i>

## Patogenetski mehanizmi

Pluća su trajno izložena raznim česticama i mikroorganizmima koji su prisutni u gornjim dišnim putovima i putem mikroaspiracije ulaze u donje dišne putove koji zbog obrambenih mehanizama pluća uglavnom ostaju sterilni. Razvoj CAP-a znak je nekontroliranog množenja mikroorganizama u bronhima i alveolama, a kao posljedica oslabljene imunosne obrane domaćina ili izloženosti virulentnim mikroorganizmima (5, 6). Mikroaspiracija tijekom spavanja, iz prethodno koloniziranog orofarinksa, najčešći je mehanizam kojim patogeni organizmi dolaze u pluća. Ostali patogenetski mehanizmi nastanka CAP-a jesu hematogeno širenje infekcije iz udaljenih mjesta, direktno širenje iz inficiranog područja i makroaspiracija želučanog sadržaja zbog gubitka neuroprotekcije gornjih dišnih putova izazvanog moždanim udarom, intoksikacijom lijekovima, anestezijom ili konzumiranjem alkohola. Neki patogeni mikroorganizmi imaju specifične mehanizme kojima zaobilaze obrambene mehanizme domaćina i etabliraju infekciju u plućima. Tako *Chlamydomphila pneumoniae* producira ciliostatski faktor, *Mycoplasma pneumoniae* oštećuje cilije, virusi influence znatno reduciraju brzinu kretanja trahealne sluzi, a djelovanje nastupa nekoliko sati nakon infekcije i traje više od 12 tjedana postinfektivno. *Streptococcus pneumoniae* producira proteaze koje mogu pocijepati sekretorni imunoglobulin A i virulentne faktore koji inhibiraju fagocitozu i oštećuju staničnu membranu domaćina, dok su *Legionella pneumophila*, mikobakterije i vrste roda *Nocardia* rezistentne na mikrobicidnu aktivnost fagocita (5, 6).

Osim čimbenika virulencije mikroorganizama na razvoj pneumonije utječu i predisponirajući uvjeti domaćina za razvoj

pneumonije kao što su bolesti i stanja u domaćina koja dovedu do oštećenja plućne obrane i povećanog rizika od razvoja CAP-a. Predisponirajući uvjeti domaćina koji omogućuju razvoj pneumonije jesu alterirana svijest, konzumacija alkohola, pušenje, toksične inhalacije i malnutricija te starija dob (iznad 65 godina). Rizični faktori za razvoj pneumonije jesu i plućne bolesti: cistična fibroza, bronhiektazije, KOPB, karcinom pluća, mehanička opstrukcija bronha različite etiologije, virusne respiratorne infekcije, osobito influenza, zatim infekcija HIV-om i disfagija zbog lezije ezofagusa ili poremećaja motiliteta. Rizični faktor za razvoj pneumonije mogu biti i neki lijekovi kao što su inhibitori protonske pumpe i H<sub>2</sub>-blokatori, inhalacijski kortikosteroidi te antipsihotici s nepoznatim mehanizmom djelovanja (7 – 10).

## Klinička prezentacija izvanbolničke pneumonije

Klinički kriteriji za dijagnozu pneumonije jesu nova infiltracija na rendgenskoj snimci prsnih organa uz dva ili više simptoma uobičajenih za pneumoniju: produktivan ili neproduktivan kašalj, pleuralna bol, dispneja, tahipneja, temperatura viša od 38 °C, krepitacije ili bronhalno disanje u fizikalnom statusu i leukocitoza ili leukopenija. Upala pluća tradicionalno je klasificirana kao tipična, obično uzrokovana sa *S. pneumoniae* ili drugim bakterijama (*H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) i pneumonija uzrokovana atipičnim uzročnicima, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (stari naziv *Chlamydia pneumoniae*), legionelom ili respiratornim virusima, na temelju razlike u simptomima, radiološkom i fizikalnom nalazu te laboratorijskim parametrima. Tako nagli, burni razvoj simptoma, febrilitet iznad 39 °C često popraćen zimicama i tresavicama, izraženom zaduhom i produktivnim kašljem, općim lošim stanjem te nalazom visoke leukocitoze i homogenim infiltratima na radiološkoj snimci pluća govore u prilog tipičnoj – bakterijskoj pneumoniji. Za razliku od navedenoga postupni početak s febrilitetom ispod 39 °C s rijetkim razvojem zimice i tresavice, uz blagu zaduhu i suh i uporan kašalj te opće dobro stanje, uz normalne ili blago povišene vrijednosti leukocita i nalaz infiltrata plućnog parenhima karaktera zrnatog stakla upućuju na vjerojatno atipičnog uzročnika pneumonije. Međutim, često nije moguće razlikovati tipičnu pneumoniju od atipične samo prema navedenim kliničkim parametrima. Klinička prezentacija izvanbolničkih pneumonija često je suptilnija u starijih bolesnika jer mnogi od njih ne pokazuju klasične simptome pneumonije, već se često prezentiraju općom slabošću i poremećajem funkcionalnog i mentalnog statusa.

## Dijagnostički postupci

### Radiološka evaluacija

Novonastali infiltrat na rendgenskoj snimci prsnih organa ili drugim slikovnim tehnikama potreban je za dijagnozu pneumonije (11, 12). Stoga valja učiniti radiološku evaluaciju u svih

bolesnika sa sumnjom na upalu pluća. Korist od rendgenske snimke prsnih organa imat će pacijenti s akutnim razvojem respiratorne simptomatologije i u kojih je prisutan barem jedan od ovih simptoma: povišena tjelesna temperatura iznad 37,8 °C, srčana frekvencija iznad 100/min ili više od 20 respiracija u minuti, a u fizikalnom nalazu prisutan tiši do nečujni šum disanja s krepitacijama na ograničenom auskultatornom području ili bez njih (13).

Volumna deplecija odnosno dehidracija u bolesnika s pneumonijom može uzrokovati inicijalno negativnu rendgensku snimku prsnih organa, a nakon rehidracije upalni se infiltrati prikažu na ponovljenoj snimci. U literaturi je opisano nekoliko prikaza slučajeva i eksperimenata na animalnim modelima u tom smislu. Basi i sur. našli su u populacijskoj studiji da je 7% ispitanika sa suspektom pneumonijom imalo inicijalno negativni radiološki nalaz, dok su na ponovljenim radiološkim snimkama imali promjene koje odgovaraju pneumoničnim infiltratima (14). Ako je pneumonija klinički suspektna uz negativan radiološki nalaz, potrebno je započeti empirijsku antibiotsku terapiju i ponoviti rendgensku snimku pluća za 24 – 48 sati ili razmotriti potrebu za kompjutoriziranom tomografijom (CT) toraksa, pretragom koja je bolja u potvrdi upalnih lezija plućnog parenhima. Opseg i morfologija radioloških nalaza mogu pomoći u identifikaciji težine bolesti i u početnim terapijskim odlukama. Tako lobarne konsolidacije, kavitacije ili pleuralni izljevi na radiološkoj snimci prsnih organa govore u prilog bakterijskoj etiologiji upale, a difuzni intersticijski infiltrati plućnog parenhima češće su manifestacija virusne upale pluća ili drugih atipičnih uzročnika, prije svega *Legionellae pneumophila*.

### Mikrobiološka evaluacija

Postoji općeprihvaćeno stajalište da tretman infektivnih bolesti treba biti usmjeren prema specifičnom uzročniku, što pretpostavlja prethodno provođenje dijagnostičkih mikrobioloških testova koji će identificirati uzročnika. Naglasak na liječenju prema dokazanom patogenu motiviran je željom da se smanji razvoj komplikacija kao npr. infekcija s *Clostridium difficile* te da se ograniči prekomjerna uporaba antibiotika kako bi se poboljšala skrb za oboljeloga (15). No, nameće se pitanje je li mikrobiološka procjena u izvanbolničkim pneumonijama korisna s obzirom na podijeljena stajališta o vrijednosti mikrobioloških dijagnostičkih testova u tim okolnostima.

Upravo rezultati nedavno objavljene studije EPIC (engl. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) podupiru to stajalište, s obzirom na to da je unatoč intenzivnoj i detaljnoj mikrobiološkoj dijagnostici u svih uključenih ispitanika s izvanbolničkom pneumonijom uzročnik dokazan u samo 38% klinički i radiološki potvrđenih pneumonija (4). To ipak ne znači da je potvrda uzročnika nepotrebna, jer u određenim slučajevima uzročnici pneumonije mogu biti neuobičajeni te postoji potreba za specifičnom antibiotskom terapijom. Za ambulantno liječene bolesnike s izvanbolničkom pneumonijom dijagnostički

ki se testovi ne preporučuju, odnosno izborni su prema procjeni liječnika. Empirijsko antibiotsko liječenje u tom slučaju gotovo je uvijek uspješno. U studiji Marrie i sur. u više od 700 ambulantno tretiranih pacijenata s izvanbolničkom pneumonijom empirijska antibiotska terapija makrolidima ili fluorokinolonima bila je učinkovita u više od 95% slučajeva, dok je samo 1% ispitanika trebalo hospitalizirati zbog neučinkovitosti ambulantnog liječenja (16).

U hospitaliziranih bolesnika, posebno kod teške pneumonije i u onih liječenih u JIL-u, zatim kod sumnje na specifični patogen i gdje mikrobiološka identifikacija uzročnika može pozitivno utjecati na terapijski pristup i ishod liječenja, indicirano je učiniti hemokulturu, urinarni antigenski test na legionelu i pneumokoka i kulturu sputuma (iskašljaj ili bronhoskopski ispirak). Ipak, većina hospitaliziranih pacijenata s izvanbolničkom pneumonijom uspješno je tretirana empirijski bez etiološke dijagnoze.

### **Sputum – bojenje prema Gramu i kultura**

Malo je dokaza koji potvrđuju da mikrobiološka potvrda uzročnika pneumonije u sputumu utječe na ishod liječenja, ali će pomoći pri odabiru antibiotske terapije. Neusuglašena su stajališta o ovoj pretrazi. Tako se prema smjernicama Američkoga torakalnog društva (engl. *American Thoracic Society*, ATS), Britanskoga torakalnog društva (engl. *British Thoracic Society*, BTS) i Europskoga respiratornog društva (engl. *European Respiratory Society*, ERS) mikrobiološka pretraga sputuma ne bi trebala izvoditi rutinski zbog varijacija koje postoje u senzitivnosti i specifičnosti pretrage, a uzrokovane su sposobnošću iskašljavanja bolesnika i tehničkim razlikama u pripremi preparata (11, 12, 17).

### **Urinarni antigeni**

Alternativna odnosno komplementarna metoda za detekciju *S. pneumoniae* i legionele u odnosu prema dokazu uzročnika u kulturi jest urinarni antigenski test. Velik broj studija pokazao je da testovi na urinarne antigene imaju veću senzitivnost i specifičnost od gram-pozitivnog bojenja ili kulture sputuma i hemokultura. Test na legionelni antigen serotip 1 ima senzitivnost od 70% i specifičnost veću od 90%, dok test na pneumokokni antigen ima senzitivnost od 60 do 90% i specifičnost od 100%. Uzorci urina dostupni su u većine pacijenata koji ne mogu dati kvalitetan uzorak sputuma za pretragu. Rezultati testa odmah su dostupni, a on zadržava valjanost i nakon započete antibiotske terapije.

Smjernice Američkog društva za infektivne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*, IDSA), ATS, BTS i ERS ne preporučuju serološke pretrage i određivanje urinarne antigena na legionelu i *S. pneumoniae* kao rutinske pretrage, već ih preporučuju učiniti samo kod teške pneumonije, dok Japansko respiratorno društvo (engl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) preporučuje određivanje urinar-

nog antigena na *S. pneumoniae* u svih pacijenata, a kad je prikladno, i na legionelu i virus influence A (11, 12, 17).

### **Hemokultura**

Hemokulture uzete prije započetog antibiotskog liječenja pozitivne su u 7 do 16% hospitaliziranih pacijenata, od toga su dvije trećine kultura pozitivne na *S. pneumoniae* (18 – 21). Uzimanje hemokultura zagovara se u hospitaliziranih bolesnika s izvanbolničkom pneumonijom. Ovaj dijagnostički test učini se u većine hospitaliziranih bolesnika s tom pneumonijom i glavni je izvor mikrobioloških podataka o izvanbolničkim pneumonijama za mnoge bolnice, a identificirani izolati važni su u praćenju rezistentnih sojeva, osobito *S. pneumoniae*. Argumenti protiv ove pretrage jesu: niska stopa pozitivnih kultura, visoka stopa lažno pozitivnih kultura u nekim studijama (do 10%) te činjenica da su pozitivne kulture rijetko uzrok modificiranja ili reduciranja antibiotske terapije (22). ATS, IDSA, BTS i ERS preporučuju uzimanje dviju hemokultura ako je moguće, prije početka antibiotske terapije, osobito u pacijenata sa specifičnim indikacijama kao što je potreba za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, dok JRS preporučuje uzimanje kultura samo u slučaju teške pneumonije.

### **Nove mikrobiološke pretrage**

Ishod medicinskog zbrinjavanja jednako je dobar prema empirijskim terapijskim odlukama baziranim na smjernicama, kao i ishod antibiotske terapije prema identificiranom antigenu (23). Unatoč tomu postoji trajni interes za dijagnostičke mikrobiološke studije u bolesnika s izvanbolničkim pneumonijama radi poboljšanja kvalitete postojećih testova i razvoja novih molekularnih tehnika. Novi testovi, uključujući lančanu reakciju polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) za detekciju *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, kao i 14 virusa respiratornog trakta, dobili su dozvolu za uporabu od američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA). Testovi su brzi (jedan do dva sata do rezultata), senzitivni i specifični. U detekciji bakterijemija i fungemija rabi se Multiplex PCR-test koji se nadovezuje na krvne kulture. Za brzu molekularnu detekciju mikobakterija tuberkuloze i rezistencije na rifampicin primjenjuje se Xpert MTB/RIF-test koji se temelji na PCR-testu, a rezultat se očitava za 1 sat i 45 min (24).

### **Prokalcitonin i C-reaktivni protein**

Biološki markeri rabe se katkad za razlikovanje bakterijskih od nebakterijskih uzročnika pneumonije (25). Dva biomarkera koja obećavaju jesu prokalcitonin (PCT) i C-reaktivni protein (CRP). Prokalcitonin je peptid, prekursor kalcitonina koji oslobađaju parenhimne stanice kao odgovor na bakterijske toksine, uzrokujući porast razine PCT-a u pacijenata s bakterijskim infektom; suprotno, razina prokalcitonina snižena



je u pacijenata s virusnom infekcijom. PCT-om se koristimo u razlučivanju bakterijskih od virusnih infekcija, za odluku o uvođenju ili obustavljanju antibiotske terapije (tablica 2.) te u prognostičke svrhe jer perzistentno visoki PCT u serijskim mjerenjima govori u prilog lošoj prognozi (26, 27).

SLIKA 2. Uvođenje antibiotske terapije prema razini prokalcitonina (PCT)

PCT	BAKTERIJSKA PNEUMONIJA	PNEUMONIJA
< 0,1 µg/L	vrlo vjerojatno ne	NE
0,1 – 0,25 µg/L	vjerojatno ne	NE
> 0,25 – 0,5 µg/L	vjerojatno da	DA
> 0,5 µg/L	vrlo vjerojatno da	DA

CRP ima veću ograničenost u uporabi u odnosu prema PCT-u, dijelom zbog malenog broja studija provedenih za potvrdnu učinkovitosti. Jedna je studija pokazala da CRP viši od 40 mg/L ima senzitivnost i specifičnost od 70% i 90%, dok je studija koja je uključila 364 pacijenta s respiratornom infekcijom pokazala senzitivnost od 73% i specifičnost od 65% (28, 29). Rezultati nekoliko studija pokazali su u bolesnika s pneumokoknom pneumonijom visoku razinu CRP-a, od 178 mg/L i višu (30). Većina autora navodi da je CRP manje senzitivna od PCT-a za detekciju bakterijskih pneumonija (31). Oba testa moraju se interpretirati u kontekstu kliničkih zapažanja.

### Zbrinjavanje oboljelih

Nakon potvrde dijagnoze pneumonije potrebno je procijeniti težinu bolesti, pridružene bolesti, ustanoviti postoje li komplikacije te na osnovi toga donijeti odluku o potrebi za hospitalizacijom ili ambulantnim liječenjem. Kad se razmatra potreba za hospitalnim liječenjem, potrebno je razmotriti i rizik od razvoja bolničkih komplikacija poput tromboembolijskih događaja, superinfekcija (npr. kolitis uzrokovan s *Clostridium difficile*) i infekcija uzrokovanih urinskim kateterom. Za procjenu potrebe bolničkog liječenja, odnosno težine pneumonije rabi se više bodovnih skorova od kojih najčešće *Pneumonia Severity Index* (PSI) i CURB-65. PSI bodovni skor bolje je istražen i validiran, ali zahtijeva složeniji proces procjene. Za procjenu, uz godine života uključuje komorbiditete, stanje svijesti, fizikalne parametre i neke laboratorijske parametre. Skupine rizika PSI bodovnog skora direktno koreliraju sa stopom mortaliteta (32). Tako je rizik skupine I udružen sa stopom mortaliteta od 0,1%, za skupinu II stopa mortaliteta je 0,6%, za skupinu III iznosi 0,9 do 2,8%, 8,2 do 9,3% za skupinu IV i 27,0 do 29,2% smrtnosti za skupinu V. U odnosu prema

stopi mortaliteta pacijenti rizičnih skupina I i II mogu se liječiti ambulantno, pacijenti rizične skupine III trebali bi biti kratko hospitalizirani, a pacijenti rizičnih skupina IV i V trebaju hospitalizaciju (11).

CURB-65 rabi pet prognostičkih parametara za procjenu težine pneumonije: prisutnost konfuzije, vrijednost ureje veću od 11 mmol/L, broj respiracija veći od 30 u minuti, sistolički krvni tlak niži od 90 mmHg ili dijastolički niži od 60 mmHg te dob oboljeloga veću od 65 godina (tablica 3.). Oboljeli s CURB-65 skorom 0 imaju nizak rizik od smrtnog ishoda i mogu biti liječeni ambulantno, oni sa skorom 1 i 2 trebali bi biti hospitalizirani, a pacijenti sa skorom 3 i više trebali bi se liječiti u jedinici intenzivnog liječenja. U novije vrijeme SMART-COP bodovni skor u bolesnika s izvanbolničkom pneumonijom rabi se za procjenu potrebe za intenzivnim respiratornim liječenjem ili vazopresorom potporom. Skor uzima u obzir sistolički krvni tlak, multilobarnu zahvaćenost na rendgenskoj snimci pluća, razinu albumina, broj respiracija, tahikardiju, zbunjenost, razinu kisika i pH arterijske krvi (32).

SLIKA 3. CURB-65 skor za procjenu težine izvanbolničke pneumonije

<b>C</b>	Konfuzija
<b>U</b>	Ureja > 11
<b>R</b>	Respiracije > 30/min
<b>B</b>	Sistolički tlak < 90 mmHg Dijastolički tlak < 60 mmHg
	> 65 godina

### Uzročnici izvanbolničkih pneumonija od posebnog interesa

Ovdje su izdvojeni neki od uzročnika izvanbolničkih pneumonija koji nalažu specifičan pristup i terapiju.

#### Legionelna pneumonija

Legionela je čest uzročnik izvanbolničkih pneumonija. Rizični faktori za razvoj infekcije jesu pušenje, kronične plućne bolesti i imunokompromitirani pacijent. Infekcija legionelom manifestira se dvama kliničkim sindromima:

1. Legionarska bolest – najčešća je pneumonija koju uzrokuje *Legionella* sp.
2. Pontiačka groznica – akutni, blagi infekt sličan influenci. Simptomi su groznica, slabost, zimica, umor i glavobolja, a bez bolesti dišnih putova. Ekstrapulmonalni infekti rijetko se razvijaju.

Simptomi pneumonije uzrokovane legionelom jesu zimica, povišena temperatura, zaduha, glavobolja, mialgije i artralgijske te kašalj, isprva blag s oskudnim iskašljajem koji može biti

prošaran krvlju (33). Rijetko su prisutne opsežne hemoptize. Gastrointestinalni simptomi često su izraženi: proljev, mučnina, povraćanje, abdominalna bol. Katkad su prisutne i neurološke abnormalnosti. Nespecifični nalazi kao diseminirana intravaskularna koagulacija, zahvaćanje glomerula, rabdomioliza, osip i neuropatije mogu biti vezani za težinu infekcije i pridružene bolesti ili mogu biti odraz popratnih štetnih učinaka lijekova. U laboratorijskim nalazima može se naći hiponatriemija ( $\text{Na} < 130 \text{ mEq/L}$ ) koja je znatno češća u legionarskoj bolesti negoli u drugim pneumonijama. Hematurija i proteinurija također su česte, serumski feritin može biti povišen, a povišeni prokalcitonin znak je težine bolesti. Mogu postojati i znakovi bubrežne i jetrene disfunkcije. Legionela uzrokuje epidemije (često u bolnicama i hotelima), stoga ju je važno identificirati kao uzročnika infekcije. Epidemije su često odraz kontaminiranih izvora. Legionela je rezistentna na beta-laktamske antibiotike, a infekcije imaju relativno visoku stopu mortaliteta čak i kad su adekvatno liječene (33, 34).

#### **Pneumonija uzrokovana MRSA-om**

*Staphylococcus aureus* nije čest plućni patogen, ali ga je važno detektirati jer je udružen s teškom kliničkom slikom, obično rezistentan na standardne antibiotike i uzrokuje visoku smrtnost. *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin (MRSA) sve je češće prepoznat uzročnik teške, katkad nekrotizirajuće izvanbolničke pneumonije (engl. *community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, CA-MRSA). Rizični faktori za izvanbolničku pneumoniju uzrokovanu MRSA-om jesu pneumonija u osobe smještene u ustanovi za trajnu skrb i njegu ili domovima umirovljenika, nekrotizirajuća pneumonija, postinfluentna pneumonija i povijest prethodne infekcije MRSA-om ili rekurirajućih kožnih apscesa (35, 36). Izvanbolnička pneumonija u bolesnika s poviješću kožnih lezija uzrokovanih MRSA-om ili drugih faktora rizika trebala bi poduprijeti snažnu kliničku sumnju na pneumoniju uzrokovanu MRSA-om i razmotriti empirijsko uvođenje terapije van-komicinom ili linezolidom. Neke su studije istaknule važnost sojeva MRSA-e koji su često udruženi s influencom (37, 38). Influenca i bakterijska superinfekcija trebale bi u pacijenta s izvanbolničkom pneumonijom pobuditi sumnju na *S. aureus* kao uzročnika pneumonije, osobito u bolesnika s kliničkom slikom stafilokoknoga toksičnog šoka (38). *S. aureus* možemo očekivati kao uzročnika brzo progresivne izvanbolničke pneumonije s razvojem nekroze, šoka i neutropenije u prethodno zdravih mladih osoba ili djece. Ovakva klinička slika odgovara pneumoniji uzrokovanoj CA-MRSA-om.

#### **Pseudomonasna pneumonija**

Rizični faktori za razvoj izvanbolničke pneumonije uzrokovane sa *Pseudomonas aeruginosa* uključuju: bronhiektazije (osobito u cističnoj fibrozi), učestalu upotrebu antibiotika, prolongedu terapiju kortikosteroidima u bolesnika s KOPB-om

i plućnom fibrozom, imunokompromitirane pacijente s neutropenijom, infekcijom HIV-om, transplantacijom solidnog organa ili koštane srži ili prethodnu hospitalizaciju (11, 39, 40). Stoga bi podatak o navedenim rizičnim faktorima u svakog bolesnika koji se prezentira teškom izvanbolničkom pneumonijom trebao pobuditi sumnju na *P. aeruginosa* kao uzročnika infekcije, dok rast gram-negativnih bacila u sputumu mora pojačati kliničku sumnju. Iako rijetko, izvještavalo se i o prethodno zdravim osobama s izvanbolničkom pneumonijom uzrokovanom s *P. aeruginosa*. Klinička je slika izvanbolničke pneumonije izazvane pseudomonasom nespecifična. U tim slučajevima pneumonija je uvijek brzo progresivna i može biti fatalna sa stopom mortaliteta od 33%. Mortalitet u prvih 36 sati od prezentacije može biti neovisan o tretmanu.

## **ZAKLJUČAK**

Izvanbolnička pneumonija uzrok je znatnog morbiditeta i mortaliteta u odraslih. Godišnja incidencija pneumonija u općoj populaciji u odraslih iznosi 5 do 11 na 1000 osoba. Etiologija se razlikuje prema zemljopisnom području; ipak je *Streptococcus pneumoniae* najčešći uzročnik stečene bakterijske upale pluća u svim zajednicama u svijetu. Razvoj CAP-a znak je nekontroliranog množenja mikroorganizama u bronhima i alveolama, a kao posljedica oslabljene imunosne obrane domaćina ili izloženosti virulentnim mikroorganizmima. Osim čimbenika virulencije mikroorganizama na razvoj pneumonije utječu i predisponirajući uvjeti domaćina za razvoj pneumonije kao što su bolesti i stanja u domaćina koja dovode do oštećenja plućne obrane i povećanog rizika od razvoja CAP-a. Klinički kriteriji za dijagnozu pneumonije jesu nova infiltracija na rendgenskoj snimci prsnih organa uz dva ili više simptoma uobičajenih za pneumoniju: kašalj, pleuralna bol, dispneja, tahipneja, temperatura viša od  $38^\circ\text{C}$ , nalaz krepitacija ili bronhalnog disanja u fizikalnom statusu te leukocitoza ili leukopenija. Za ambulantno liječene bolesnike s izvanbolničkom pneumonijom mikrobiološki se dijagnostički testovi ne preporučuju, odnosno izborni su prema procjeni liječnika. Empirijsko antibiotsko liječenje u tom slučaju gotovo je uvijek uspješno. Za razlikovanje bakterijskih od nebakterijskih uzročnika pneumonije rabe se biološki markeri. Dva često rabljena biomarkera jesu prokalcitonin (PCT) i C-reaktivni protein koji je manje senzitivna od PCT-a za detekciju bakterijskih pneumonija. Za procjenu potrebe bolničkog liječenja, odnosno težine pneumonije rabi se više bodovnih skorova od kojih su najčešći *Pneumonia Severity Index* (PSI) i CURB-65. Specifičan pristup i terapiju nalažu neke izvanbolničke pneumonije od kojih su posebno važne legionelna pneumonija, pneumonija uzrokovana MRSA-om i pseudomonasna pneumonija.

## LITERATURA

- Centers for Disease Control and Prevention. Fast Stats. Deaths and mortality. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/pneumonia.htm>. Datum pristupa: 20. 2. 2016.
- File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010;122:130–41.
- Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN; CAPO authors. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med* 2013;107:1101–11.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG i sur. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015;373:415–27.
- Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:743–59.
- Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. *Clin Chest Med* 2005;26:11–7.
- Quinton LJ, Mizgerd JP. Dynamics of lung defense in pneumonia: resistance, resilience, and remodeling. *Annu Rev Physiol* 2015;77:407–30.
- Knol W, van Marum RJ, Jansen PA i sur. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:661–6.
- Trifirò G, Gambassi G, Sen EF i sur. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152:418–25.
- Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4260.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44Suppl 2:S27–72.
- Eccles S, Pincus C, Higgins B, Woodhead M. Diagnosis and management of community and hospital-acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g6722.
- Ebell MH. Predicting pneumonia in adults with respiratory illness. *Am Fam Physician* 2007;76:560–2.
- Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med* 2004;117:305–11.
- Polgreen PM, Chen YY, Cavanaugh JE i sur. An outbreak of severe *Clostridium difficile*-associated disease possibly related to inappropriate antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:212–4.
- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL i sur. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000;283:749–55.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP i sur. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) a. *Clin Infect Dis* 2013;57:e22–e121. iii-iv doi: 10.1093/cid/cit344.
- van der Eerden MM, Vlasplolder F, de Graaff CS i sur. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:241–9.
- Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001;95:78–82.
- Chalasani NP, Valdecanas MA, Gopal AK, McGowan JE Jr, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995;108:932–6.
- Falguera M, Trujillano J, Caro S i sur. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009;49:409–16.
- Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011;52Suppl 4:S296–304.
- van der Eerden MM, Vlasplolder F, de Graaff CS i sur. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005;60:672–8.
- Louie RF, Tang Z, Albertson TE i sur. Multiplex polymerase chain reaction detection enhancement of bacteremia and fungemia. *Crit Care Med* 2008;36:1487–92. doi: 10.1097/CCM.0b013e31816f487c.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R i sur. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R i sur. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
- Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016;21:280–8. doi: 10.1111/resp.12704.
- Almirall J, Bolívar I, Toran P i sur. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125:1335–42.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA i sur. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134–41.

30. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB i sur. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66Suppl 3:iii33–44.
31. Flanders SA, Stein J, Shochat G i sur. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116:529–35.
32. Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:33–47. doi: 10.1007/s10096-011-1272-4.
33. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet* 2016;387:376–85. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60078-2.
34. Cunha BA, Wu G, Raza M. Clinical Diagnosis of Legionnaire's Disease: Six Characteristic Clinical Predictors. *Am J Med* 2015;128:e21–2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.030.
35. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2010;138:130–6.
36. Wunderink RG. How important is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia and what is best antimicrobial therapy? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:177–88.
37. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z i sur. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med* 2009;53:358–65.
38. Prechter GC, Gerhard AK. Postinfluenza toxic shock syndrome. *Chest* 1989;95:1153–4.
39. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D i sur. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:985–95.
40. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S i sur. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1849–58.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Ljiljana Bulat-Kardum,  
spec. internist-pulmolog  
Zavod za pulmologiju  
Klinike za internu medicinu KBC Rijeka  
Tome Strižića 3  
51000 Rijeka  
e-mail: bulat.ljiljana@medri.uniri.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

7. 2. 2016. / February 7, 2016

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

16. 3. 2016. / March 16, 2016

